

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. P. Wolff)

Thrombozytenfunktionsprüfungen bei Thrombozytopathien

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Anneliese Barbara Weber-Knöß
aus Goddelau

Mainz, 1980

1981

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. P. Wolff)

Thrombozytenfunktionsprüfungen bei Thrombozytopathien

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Anneliese Barbara Weber-Knöß
aus Goddelau

Mainz, 1980

Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff

I. Gutachter: Prof. Dr. W. Ohler

II. Gutachter: Prof. Dr. J. Fischer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1981



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Auswahl der Probanden	5
III. Gerinnungsanalytische Methoden	8
IV. Statistische Untersuchungen	14
V. Ergebnisse	19
VI. Diskussion der Ergebnisse	24
VII. Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	29
Lebenslauf	33



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552617_0027

I. Einleitung

Die Thrombozythopathien, gekennzeichnet durch Funktionsstörungen der Blutplättchen bei in der Regel unverminderter Zahl, sind innerhalb der Systematik der thrombozytären Hämostasestörungen uneinheitlich gegliedert.

Nachdem durch verfeinerte Techniken die verschiedensten Kombinationen partieller Funktionsstörungen der Thrombozyten bekannt geworden sind, sind die Grenzen zwischen den einzelnen Syndromen schärfer zu ziehen. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde vorgeschlagen, statt der Angabe bestimmter Syndrome die gefundenen Störungen im einzelnen anzugeben.

In neuerer Zeit neigt man am ehesten dazu, folgende Systematik als zweckmäßig zu betrachten (OHLER 1971 (19), SCHÄFER, LANDBECK, FISCHER (25):

I. Angeborene Thrombozytopathien:

1. Die Thrombasthenie GLANZMANN-NAEGELI
2. Die VON WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrome
3. Die makrothrombozytäre Thrombopathie (Dystrophie thrombozytaire hemorrhagique SOULIER-BERNARD)
4. Die Polyphyle Reifungsstörung vom Typ MAY - HEGGLIN

II. Erworbene Thrombozytopathien

Die Diskussion über erworbene Thrombozytopathien als Folge von pharmakologischen, serologischen

und anderen Einflüssen ist noch im Gange.

Im Hinblick auf die Genese der thrombozytären Gerinnungsstörungen als Ergebnis der Plättchenbildung und ihres Abbaus kann jedoch eine Eingruppierung der Thrombozytopathien erleichtert werden. (OHLER 1975 (21)).

Die Zuordnung von Funktionsstörungen zu den einzelnen Krankheitsbildern der angeborenen Thrombozytopathien ist schwierig.

Bisher gelten folgende Feststellungen:

1. Thrombasthenie GLANZMANN-NAEGELI

Während GLANZMANN (1918 (5)) bei seinen Fällen gestörte Retraktion und normale Blutungszeit fand und daran auch später festhielt (GLANZMANN 1951), stießen die meisten späteren Untersucher, z.B. NAEGELI (1931) und FONIO (1930), auf eine Kombination von gestörter Retraktion und verlängerter Blutungszeit. (GROSS, GEROK, LÖHR, VOGELL, WALLER, THEOPOLD (6)). Als weitere wichtige Kriterien für die Thrombasthenie gelten gestörte Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation. (GROSS et al. (6), WALLER, GROSS (27), OHLER (19)). Auch wurden Veränderungen im Thrombelastogramm festgestellt, und zwar eine Verlängerung der Thrombusbildungszeit und eine Verminderung der maximalen Amplitude. (PAREIRA, DUCLA-SOARES 1969 (23)). Schließlich wurden auch Enzymdefekte des Energiestoffwechsels in Thrombozyten als wesentlicher Befund bei der Thrombasthenie diskutiert. .

2. VON WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrome

Neben der im Vordergrund stehenden Blutungszeitverlängerung und einem häufig gefundenen Faktor-VIII-Mangel ist eine Erklärung von Funktionsstörungen der VON-WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrome sehr schwierig. Einige Autoren fanden eine verminderte Adhäsivität und eine gestörte Aggregation. (LANDBECK, WINKELMANN, JÜRGENS 1967 (10)). Auch eine Plättchenfaktor-3-Freisetzungsstörung wird immer häufiger diskutiert (SCHÄFER, LANDBECK, FISCHER 1960 (25), LANDBECK, WINKELMANN 1967 (10)), die im wesentlichen auf eine gestörte Aggregation zurückgeführt wird. (LANDBECK, UATHAVIKAL 1959 (12)). Eine einheitliche Funktionsstörung ist jedoch bis jetzt nicht nachzuweisen. (SCHÄFER, LANDBECK, FISCHER 1960 (25), WALLER, GROSS 1964 (27), MARX, JEAN 1964 (15), OHLER 1971 (19)).

3. Makrothrombozytäre Thrombopathie SOULIER-BERNARD

Eine Interpretation der Laborbefunde bei dieser hämorrhagischen Diathese ist schwierig. Neben einer Blutungszeitverlängerung wird oft eine Zunahme der maximalen Amplitude im Thrombelastogramm gefunden (PAREIRA, DUCLA-SOÁRES 1969 (23)). Eine einheitliche Funktionsstörung ist bis jetzt nicht festzustellen (WALLER, GROSS 1964 (27), OHLER 1971 (19)).

Bei der Bestimmung der intrathrombozytären Enzyme des Kohlehydratstoffwechsels fand sich eine relative Erhöhung der Aktivitäten bezogen auf die Thrombozytenzahl.

4. Polyphyle Reifungsstörung vom Typ MAY-HEGGLIN

Hier wird in den meisten Fällen eine gestörte Retraktion beobachtet. (OHLER 1971 (19), WALLER, GROSS 1964 (27)).

Charakteristisch ist die Thrombozytenmorphologie in Form von granulationsarmen Riesenthrombozyten.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich weitere labortechnisch erfaßbare Störungen der Thrombozytenfunktion den einzelnen Krankheitsbildern der Thrombozytopathien zuordnen lassen, insbesondere den VON WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom. Dazu wurden folgende Untersuchungsmethoden angewandt:

1. Retraktionsmessung
2. Aggregationsbestimmung
3. Adhäsivitätsmessung
4. Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten
5. Thrombelastogramm nach HARTERT
6. Als Globaltests wurden Kochsalztoleranztest (KTT) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT) herangezogen.

In Verbindungen mit den Untersuchungen über intrathrombozytäre Enzymaktivitäten bei Thrombozytopathien (Diss. WEBER) sollen eventuelle Zusammenhänge zwischen Enzymaktivitätsänderungen und Funktionsstörungen besondere Beachtung finden.

II. Auswahl der Probanden

Zur Erstellung eines Normalwertespektrums wurden vierzehn klinisch gesunde Personen, in der Mehrzahl Studentinnen und Studenten im Alter von 20 bis 30 Jahren, herangezogen.

Das Kollektiv der kranken Probanden wurde aus Personen gebildet, die gerinnungsanalytisch wegen einer Thrombozytopathie in den Unterlagen des Gerinnungslabors der ersten Medizinischen Universitätsklinik Mainz erfaßt waren. Die Diagnose einer Thrombozytopathie sollte nicht vor 1969 gestellt worden sein, weil sich die diagnostischen Möglichkeiten etwa ab diesem Zeitpunkt verfeinert hatten.

Nach einer Durchsicht von Gerinnungsanalysen aus diesem Zeitraum konnten 30 geeignete Personen ausgewählt werden. Diese wurden angeschrieben und zu einer Nachuntersuchung gebeten. Von den angeschriebenen Personen fanden sich fünfzehn zur ambulanten Untersuchung im Gerinnungslabor ein. Die restlichen fünfzehn Personen blieben ohne Angabe von Gründen der Untersuchung fern.

Die Diagnosen, die zur Einbestellung führten, gehen im einzelnen aus nachstehender Tabelle hervor. Demnach handelte es sich in dreizehn Fällen um eine Thrombozytopathie im Sinne eines VON WILLE-BRAND-JÜRGENS-Syndromes, und in zwei Fällen um eine Thrombasthenie im Sinne von GLANZMANN - NAEGELI. Die Voruntersuchungen, die zur Diagnose einer Thrombozytopathie geführt hatten, hatten folgende pathologische Laborbefunde geliefert:

In elf Fällen war eine verlängerte Blutungszeit

festgestellt worden, in zwölf Fällen ein pathologischer KTT sowie eine pathologische PTT. In neun Fällen fanden sich pathologische Abweichungen in der Rekalzifizierungszeit und im TEG. Eine gestörte Retraktion bestand in fünf Fällen, ein Faktor VIII-Defizit war in drei Fällen nachgewiesen. Eine Verminderung der Thrombozytenzahl unter 150 000 pro mm^3 war in zwei Fällen zu verzeichnen.

Im Hinblick auf einen Vergleich mit Ergebnissen der Messung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten (Diss. WEBER) wurden alle Versuche vollkommen synchron durchgeführt, d.h. Untersuchung desselben Blutes einer Person zur gleichen Zeit. Grundsätzlich wurde sofort nach der Entnahme von 50 ml Venenblut mit der Bearbeitung desselben begonnen.

Aufstellung der Diagnosen, die zur Einbestellung
der einzelnen Patienten führten.

1. D.B. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
2. B.H. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
3. R.S. f. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
4. O.P. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
5. H.H. f. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
6. K.P. m. Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELE
7. E.S. f. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
8. G.B. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
9. W.B. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
10. W.J. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
11. A.S. f. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
12. A.P. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
13. M.K. f. Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI
14. W.P. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom
15. H.T. m. VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom

III. Gerinnungsanalytische Methoden

1. Bestimmung der Thrombozytenzahl

Die Zählung der Thrombozyten wurde nach der Methode FEISSLY und LÜDIN in einer NEUBAUER - Zählkammer vorgenommen.

2. Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT)

Zur PTT - Bestimmung wurde ein von der Behring-AG hergestelltes standardisiertes Reagenz verwendet, das aus isolierten und gewaschenen Human-Thrombozyten mit einem Kaolinzusatz besteht. Die Versuchsdurchführung erfolgte nach Anweisung des Herstellers.

3. Ausführung des Kochsalztoleranztestes (KTT) (OHLER)

Zu 0,1 ml thrombozytenreichem Plasma wird im Mikroreagenzglas 0,1 ml 3%ige NaCl-Lösung gegeben und mit 0,1 ml 0,025 m CaCl-Lösung recalcifiziert. Der Gerinnungseintritt wird mit der Platinhäkchenmethode im Wasserbad von 37° Celsius festgestellt. Werte von über vier Minuten werden als pathologisch angesehen.

4. Bestimmung der Gerinnselretraktionsfähigkeit

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde die Gerinnselretraktionsfähigkeit mit der semiquantitativen Methode nach MAC FARLANE bestimmt.

5. Thrombelastographie (TEG)

Das Thrombelastogramm wurde nach der Methode von HARTERT mit dem Thrombelastographen der Firma Hellige aufgezeichnet.

6. Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten (BREDDIK)

Benötigte Reagenzien:

- a) Verdünnungsflüssigkeit aus neun Teilen physiologischer Kochsalzlösung und einem Teil 3,8%iger Na-Citratlösung.
- b) 35%iges Formalin
- c) 0,1 normale KMnO_4 -Lösung
- d) 1 : 10 verdünnte Giemsa-Färbelösung

Versuchsdurchführung:

1 : 10 - Zitratblut wird zur Spontansedimentation in ein Plastikröhrchen gegeben. Das überstehende Plasma wird abgehebert und sorgfältig durchmischt. Nun werden 0,4 ml dieses Plasmas mit 3,6 ml Verdünnungsflüssigkeit (9 Teile physiologische Kochsalzlösung, 1 Teil 3,8%ige Na-Citratlösung) gemischt. Zwei Kunststoffobjektträger werden mit je zwei ml dieser Plasmaverdünnung überschichtet, dann läßt man sie 30 Minuten lang erschütterungsfrei stehen. Zur Eliminierung von Plasmaresten, Erythrozyten und Leukozyten werden die Objektträger in oben beschriebener Verdünnungslösung gespült. Zur Fixierung werden sie anschließend für fünf Minuten in 35%ige Formalinlösung gebracht, dann mit Leitungswasser abgespült. Weitere fünf Minuten verbleiben die Objektträger zur Oxydation in 0,1 normaler KMnO_4 -Lösung, erneutes Abspülen mit Leitungswas-

ser. Zur Färbung läßt man verdünnte Giemsalösung 60 Minuten lang einwirken, danach abspülen mit Leitungswasser und Lufttrocknung.

Die Auswertung erfolgt unter dem Lichtmikroskop mit Hilfe eines Zähllokulares. Man verschiebt das Präparat meanderförmig und zählt jeweils die unter dem Zählokular befindlichen Formen. Insgesamt werden 1000 Thrombozyten ausgezählt.

Klassifizierung (nach BREDDIN):

1. Riesenformen: Mehr als $200 \mu^2$
2. Große Formen: Durchmesser in einer Dimension größer als 10μ
3. Kleine Formen: Durchmesser kleiner als 10μ
4. Übergangsformen: Wenig Hyalomere ist zwischen einzelnen Fortsätzen ausgebreitet.
5. Spinnenformen: Nicht ausgebreitete Thrombozyten mit kurzen Fortsätzen.
6. Runde Formen: Nicht ausgebreitete Thrombozyten ohne Fortsätze.

Normalbereich (nach BREDDIN):

- Riesen + Große Formen : bis 76 v. Tausend
Kleine Formen: 325 - 780 v. Tausend
Übergangsformen: 45 - 335 v. Tausend
Runde + Spinnen: bis 406 v. Tausend

7. Messung der Thrombozyten-Aggregation (BREDDIN)

1,5 ml spontansedimentiertes 1 : 10 Zitratplasma werden in ungeeichten Glaskölbchen (20 - 25 ml Fassungsvermögen) zehn Minuten lang in einem Wasserbad von 37° Celsius rotiert (20 UpM). Nun werden 0,4 ml dieses Plasmas mit 3,6 ml Verdünnungsflüssigkeit (aus neun Teilen physiologischer Kochsalzlösung und

einem Teil 3,8%iger Na-Citratlösung) gemischt und zwei Kunststoffobjektträger mit jeweils zwei ml dieser Mischung überschichtet.

Das weitere Vorgehen ist analog der Herstellung von Ausbreitungspräparaten, die ohnehin als Leerwert angefertigt werden.

Die Beurteilung der Präparate erfolgt unter dem Lichtmikroskop nach einer Einteilung in fünf Stufen:

Stufe I: Vor und nach Rotation gleiches Bild:
Einzelne liegende Thrombozyten in gleichmäßiger Verteilung, keine oder nur sehr wenige kleine reversible Aggregate.

Stufe II: Nach Rotation Zunahme der reversiblen Aggregate, jedoch ohne Verminderung der einzeln liegenden Thrombozyten, die noch immer das Bild bestimmen.

Stufe III: Nach Rotation zahlreiche reversible und wenig irreversible Aggregate. Deutliche Verminderung der einzeln liegenden Thrombozyten.

Stufe IV: Nach Rotation überwiegend irreversible Aggregate neben wenigen reversiblen Aggregaten. Hochgradige Verminderung der einzeln liegenden Thrombozyten.

Stufe V: Nach Rotation fast ausschließlich irreversible Aggregate, nur noch wenige einzeln liegende Thrombozyten.

Kriterium für die Begriffe reversibel - irreversibel:
Reversible Aggregate: Lediglich Ablagerung der Thrombozyten aneinander unter Erhaltung ihrer Zellintegrität.

Irreversible Aggregate: Verschmelzung der Thrombozyten verbunden mit Verlust der Zellstruktur.

8. Adhäsivität (nach JACOBI, HAGEMANN, POLIWODA)

Benötigte Geräte:

- a. Photometer Eppendorf, Filter 578 nm
- b. Perfusor (Gerätebau Braun, Melsungen)
- c. Kolbenspritze passend zum Perfusor
- d. Glaskapillaren, Innendurchmesser ca. 1 mm, Länge 4 cm

Benötigte Materialien:

- a. Nylon - 6 - Fäden, bestehend aus 150 Einzelfasern
- b. Polin - Reagenz (Merck, Darmstadt)
- c. NaOH 3%-ig
- d. Na CO₃ 20%-ig
- e. Aqua destillatum

Schema des Versuchsaufbaus:

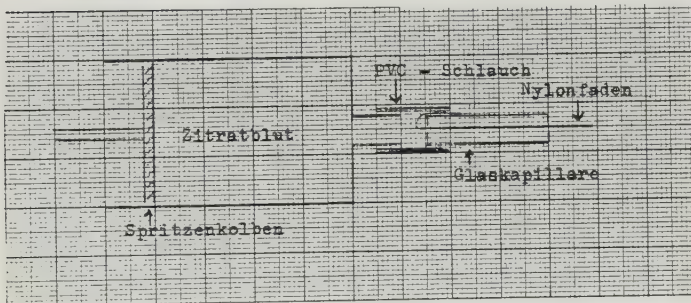
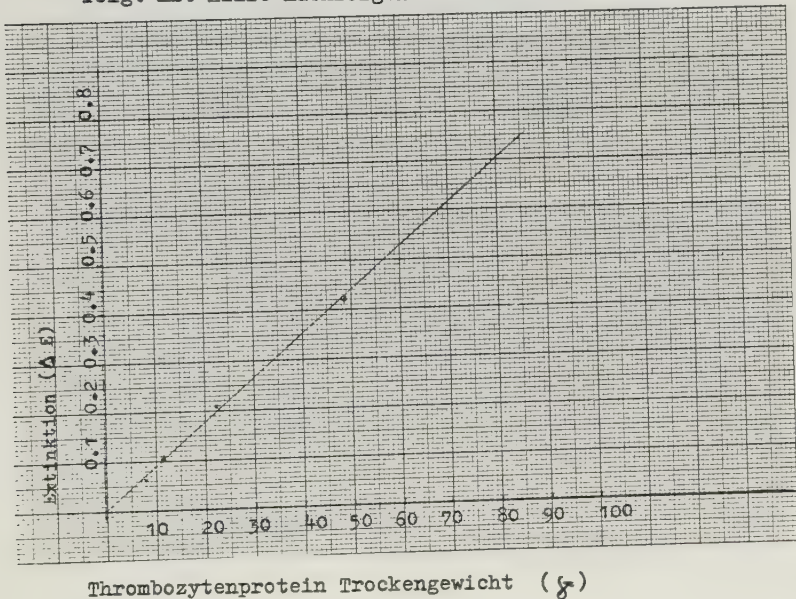


Abb. 1: Versuchsaufbau der Adhäsivitätsmessung.

Versuchsdurchführung:

Die Kolbenspritze wird mit 1 : 10 - Zitratblut gefüllt und in den Perfusor eingespannt, der auf eine Durchströmgeschwindigkeit von 7 cm/sec eingestellt ist. Nach 30 Sekunden Blutdurchfluß wird der Faden vorsichtig aus der Kapillare gezogen und für eine Minute in eine Petrischale mit Aqua destilletum gelegt, um mitanhaftende Erythrozyten auszuschwemmen. Dann wird der Faden 3 Minuten lang in 0,1 ml 3%-iger NaOH-Lösung bei 60° Celsius inkubiert. Anschließend fügt man 0,1 ml H₂O, 0,1 ml 20%-iger Na₂CO₃-Lösung und 0,05 ml Folin-Reagenz zu. Die Messung erfolgt im Eppendorf-Phonometer gegen einen Leerwert bei 578 nm. Zur Sicherheit fertigt man von jedem Patienten mehrere Präparate an. Die Bestimmung des abgeschiedenen Thrombozytenproteins aus der Extinktion erfolgt mit Hilfe nachfolgender Eichkurve.



Thrombozytenprotein Trockengewicht (g)

Abb. 2:

IV. Statistische Untersuchungen

Für sieben der durchgeführten Untersuchungen (Thrombozytenzahl, Kochsalztoleranztest (KTT), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Adhäsivität, Thrombelastogramm (TEG), unterteilt in Reaktionszeit (r), Thrombusbildungszeit (k) und maximale Thrombuselastizität (E_m) erfolgte die statistische Auswertung mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben (KOLLER 1969). Es wurde die Signifikanz der Mittelwertdifferenzen zwischen gesundem und krankem Kollektiv überprüft, d.h., ob sich die Standardabweichungen der Patienten von denen der gesunden Kontrollpersonen signifikant unterscheiden. Als signifikant auf dem 1 % - Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit erwiesen sich die Ergebnisse der Thrombozytenzählung, des Kochsalztoleranztests und der Thrombusbildungszeit im Thrombelastogramm. Die Ergebnisse im einzelnen sind nachstehender Tabelle zu entnehmen.

Funkt.	Gesunde			Kranke			t-Wert	sign.
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s		
Thr./mm ³	14	236,1071	28.6025	15	180,3666	48.6471	3.7267	++
KTT	14	198.3571	20.1369	15	283.8666	74.2016	4.1678	++
PTT	14	50.3785	3.0657	14	47.1714	7.9380	1.4120	-
Adhäs.	14	64.1857	16.5414	15	64.8866	26.6308	0.0844	-
TEG (r)	14	9.7142	1.1890	14	10.5714	4.2056	-0.7340	-
TEG (k)	14	6.3571	0.6634	14	7.9642	2.0143	-2.8359	++
TEG (E_m)	14	110.6428	6.3814	14	97.9285	23.8764	1.9252	-

- nicht signifikant

++ signifikant auf dem 1%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit

Tabelle 1

2. Die Auswertung der Aggregationsstufen erfolgte nach MOSTELLER. Einen Überblick über die Verteilung der einzelnen Aggregationsstufen gibt die nachstehende Tabelle.

Aggregationsstufe:	I/II	II	II/III	III	III/IV	IV	Sa.
Gesunde	2	11	1				14
Kranke	5	2	2	1	1	4	15

3. Das Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten wurde mit Hilfe des WILLCOXON - Rangtests für zwei Stichproben ausgewertet. Nachfolgende Tabellen zeigen das Ergebnis im einzelnen:

Riesenformen				Große Formen			
Gesunde	Rang	Kranke	Rang	Gesunde	Rang	Kranke	Rang
0,79	15,5	1,36	27	3,47	8	5,85	27
0,99	20	1,20	22	6,29	29	8,01	28
1,40	28	0,51	6	4,81	23	2,44	5
0,59	7	0,81	17	5,35	25	3,04	7
1,30	25	0,61	10	3,49	9	3,84	13
0,50	4,5	0,78	14	4,78	22	1,57	3
0,70	13	1,27	23	4,29	15	3,51	10
1,10	21	0,68	11	5,01	24	2,84	6
0,90	18,5	0,40	3	5,47	26	1,40	2
0,50	4,5	0,60	8,5	3,59	11	4,38	18
0,60	8,5	0,10	1	4,48	21	4,46	20
1,28	24	0,79	15,5	4,34	16,5	1,98	4
0,69	12	1,60	29	3,86	14	4,40	19
0,90	18,5	0,30	2	3,71	12	1,20	1
		1,31	26			4,34	16,5
220			215	255,5			179,5

Kleine Formen				Übergangsformen			
Gesunde	Rang	Kranke	Rang	Gesunde	Rang	Kranke	Rang
58,47	12	67,06	24	8,82	11	7,21	4
53,90	7	42,93	2	10,68	17	14,83	25
51,10	4	53,71	6	19,04	29	6,20	1
66,90	23	62,47	18	10,29	14	8,32	7
64,61	21	64,54	20	8,37	8	10,20	13
66,37	22	74,34	29	7,26	5	6,95	3
60,78	15	59,51	14	14,97	26	10,83	18
62,36	17	69,37	25	11,21	19	8,81	10
57,71	10	73,05	27	13,13	22	8,38	9
70,09	26	63,35	19	6,78	2	10,56	16
58,07	11	61,65	16	15,94	27	7,73	6
58,97	13	73,41	28	13,12	21	9,33	12
56,14	9	35,34	1	11,29	20	13,71	23
48,40	3	54,48	8	10,52	15	17,23	28
		51,26	5			14,73	24
193				236			
242				199			

Spinnenformen				Runde Formen			
Gesunde	Rang	Kranke	Rang	Gesunde	Rang	Kranke	Rang
11,40	27	3,90	3	17,05	21	14,26	14
10,59	23	9,82	20	18,56	25	15,03	17
9,72	19	4,98	7	14,03	12	42,93	29
6,74	15	11,36	25	10,51	3	13,99	11
3,89	2	7,98	17	18,34	24	12,83	8
4,38	5	5,88	8	17,11	22	10,48	2
6,09	10	10,54	22	13,17	10	14,34	13
5,91	9	7,24	16	11,41	7	11,06	6
8,96	18	6,19	11	12,84	9	10,58	5
4,39	6	11,35	24	14,66	15	9,76	1
3,78	1	6,64	13	17,13	23	19,43	26
6,31	12	3,97	4	15,98	19	10,52	4
11,39	26	6,71	14	16,63	20	38,24	28
10,22	21	11,95	28	26,35	27	14,84	16
		12,51	29			15,84	18
194				237			
241				198			

Tabelle 2 WILLCOXON - Rangtest zur Auswertung des Ausbreitungsverhaltens.

Aus den Tabellen ergibt sich für keine der aus-
gezählten Größen eine Signifikanz auf dem 1 % - Niveau
der Irrtumswahrscheinlichkeit.

4. Um Zusammenhänge zwischen Thrombozytenfunktionen
und intrathrombozytären Enzymaktivitäten (Diss. Weber)
zu überprüfen, wurde die Produkt-Moment-Korrelation
(KOLLER 1969) gerechnet. Es wurde jeweils die Akti-
vität eines der sechs bestimmten Enzyme des Kohle-
hydratstoffwechsels (Glycerinaldehyd-3-Phosphat-
dehydrogenase (GAPDH), Laktatdehydrogenase (LDH),
Pyruvatkinase (PK), 3-Phosphoglyceratkinase (PKG),
Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH), 6-Phospho-
gluconatdehydrogenase (6-PGDH) den einzelnen Funk-
tionen gegenübergestellt. Im Ausbreitungsbild wurden
dabei die jugendlichen Formen (Riesenformen und große
Formen) und die nichtausgebreiteten Formen (Spinnen-
formen und runde Formen) jeweils zu einer Gruppe zu-
sammengefaßt. Der Korrelationskoeffizient in nach-
stehender Tabelle gibt die "Ausgeprägtheit" des
linearen Zusammenhanges zweier quantitativer Merkmale
innerhalb eines Beobachtungskollektives an. Ein Er-
gebnis wurde als statistisch signifikant bezeichnet,
wenn der Korrelationskoeffizient den auf tabellierten
Wert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,01$
erreichte oder überschritt. Als Auffälligkeit wurde
eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ bezeich-
net.

	Thr./ mm ³	KTt	PTT	Adh.	r	TEG k	Em	Ausbreitung R+Gr Sp+Ru	
GAPDH	-0,303	0,386	0,100	-0,133	0,199	-0,023	0,025	-0,142	0,036
LDH	<u>-0,557</u>	-0,422	-0,237	-0,046	-0,387	-0,220	0,240	0,337	0,257
PK	-0,115	<u>-0,568</u>	0,027	-0,033	-0,079	-0,437	0,290	0,146	0,134
PGK	-0,354	0,119	-0,194	0,113	0,017	-0,066	-0,117	-0,176	0,353
G-6-PDH	-0,328	0,060	0,288	-0,277	-0,160	-0,114	0,057	-0,045	0,057
6-GPDH	<u>-0,740</u>	0,280	-0,191	-0,159	0,080	0,218	-0,218	-0,207	<u>0,669</u>

r = 0,... bedeutet p $\leq$ 0,01 signifikant

r = 0,... bedeutet p $\leq$ 0,05 auffällig

r = 0,... bedeutet p $\geq$ 0,05 nicht signifikant

Tabelle 3

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich wird, besteht bei zwei Enzymen - der LDH und der 6-GPDH - eine Korrelation zu der Thrombozytenzahl, und zwar bei der LDH auf dem 5% - Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit und bei der 6-GPDH auf dem 1% - Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit. Bei beiden Enzymen wiesen die Patienten mit hohen Aktivitätswerten geringe Thrombozytenzahlen auf und umgekehrt. Eine Auffälligkeit zeigt die Beziehung der PK zum Kochsalztoleranztest. Patienten mit geringen Aktivitätswerten zeigten eine längere Gerinnungszeit im KTT. Eine Signifikanz wurde noch in der Korrelation der 6-GPDH zum Ausbreitungsbild festgestellt, und zwar zur Gruppe der nichtausgebreiteten Formen, also der Spinnen und runden Formen. Bei hohen Aktivitätswerten wurde eine große Zahl von nichtausgebreiteten Formen festgestellt.

V. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Patienten mit einer Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGLI und dreizehn Patienten mit einer Thrombozytopathie im Sinne eines VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromes untersucht. Somit ergab sich ein Kollektiv von fünfzehn thrombozytopathisch erkrankten Personen, das statistisch ausgewertet wurde. Die Ergebnisse der einzelnen Funktionsprüfungen sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Die Vergleichswerte der gerinnungs-gesunden Kontrollpersonen sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

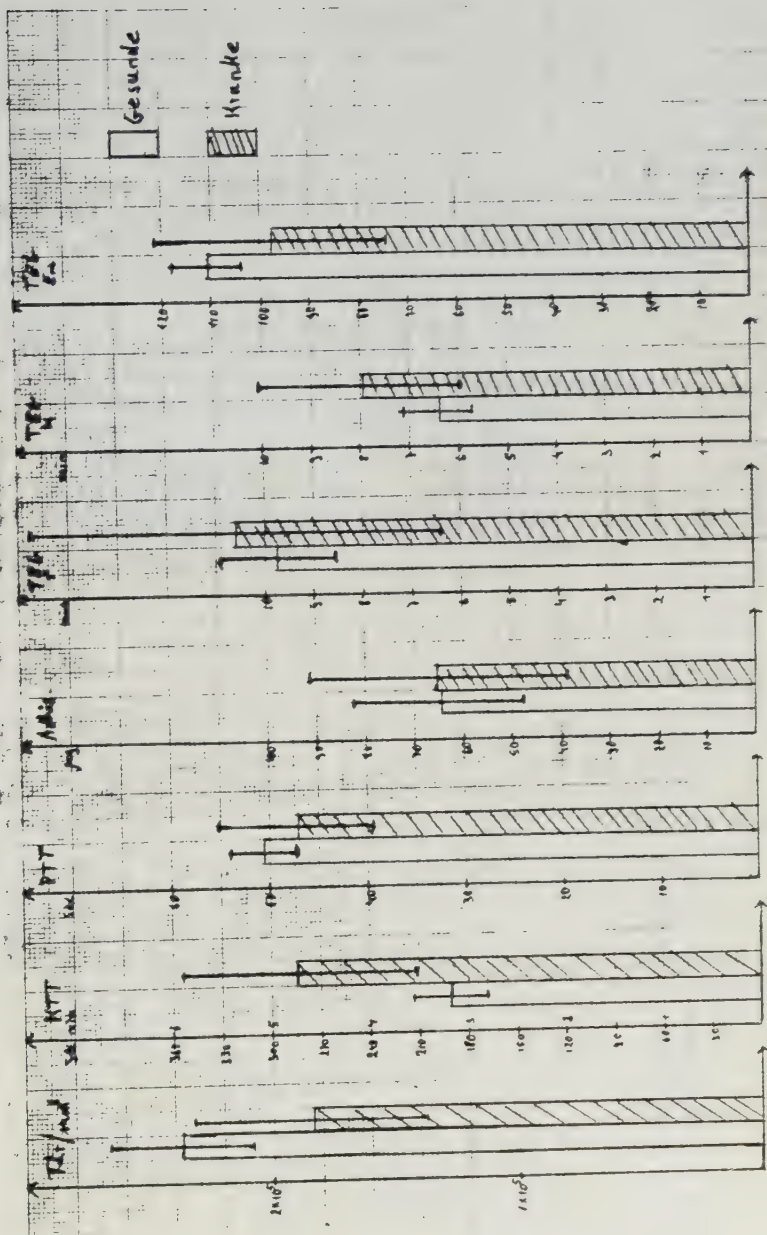
Es konnte gezeigt werden, daß die untersuchten Patienten signifikante Abweichungen gegenüber den gesunden Kontrollpersonen aufweisen. Der Kochsalzto-leranztest (KTT) zeigte pathologisch verlängerte Gerinnungszeiten, die Thrombozytenzahl lag im Gesamtüberblick niedriger als bei den gesunden Kontrollpersonen und die Thrombusbildungszeit im Thrombelastogramm war verlängert.

Eine gute optische Übersicht dieser Ergebnisse zeigt die graphische Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse mit Einzeichnung der statistisch ermittelten Standardabweichung. (Abb. 3)

Die Gerinseltrektion wies gegenüber den gesunden Kontrollpersonen verminderte Werte auf.

Pathologische Abweichungen traten bei einzelnen Fällen hinsichtlich der Aggregation auf. Daraus konnte jedoch keine signifikante Aussage für das gesamte Patientenkollektiv abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), der Reaktionszeit und der maximalen Thrombuselastizität im TEG lassen keine signifikante Aussage über eine



Ausbreitungsverhalten

TEG

NN	Thr/mm ³	KTT	PTT	Retr.	Agr.	Adh.	r	k	Em	R	G	K	Ü	Sp	Ru
D.B. m.	210000	3'13"		56%	IV	93,4	7'	9'	90	1,36	5,85	67,06	7,21	3,90	14,62
B.H. m.	159000	2'45"	52,5"	56%	III	31,0	2'	5'	138	1,20	6,01	53,71	14,83	9,82	15,03
R.S. f.	82000	4'47"	42,5"	52%	II	71,9	9,5'	11,5'	60	0,51	2,44	42,93	6,20	4,98	42,93
O.P. m.	215000	6'44"	55,0"	56%	IV	92,7	9,5'	9,5'	77	0,81	3,04	62,47	8,32	11,36	13,99
H.H. f.	197000	4'13"	39,0"	46%	I/II	104,7	8'	5,5'	129	0,61	3,84	64,54	10,20	7,98	12,83
K.P. m.	222000	5'57"	39,7"	50%	I/II	53,3	14'	9'	79	0,78	1,57	74,34	6,95	5,88	10,48
E.S. f.	229000	4'50"	41,5"	50%	IV	75,1	9,5'	7'	119	1,27	3,51	59,51	10,83	10,54	14,34
G.B. m.	144000	3'30"	44,0"	46%	III/IV	43,0	7'	10'	119	0,68	2,84	69,37	8,81	7,24	11,06
W.B. m.	227000	5'34"	54,9"	58%	II/III	50,4	15'	6,5'	83	0,40	1,40	73,05	8,38	6,19	10,58
W.J. m.	198000	4'33"	50,4"	44%	II/III	87,7	15'	8,5'	90	0,60	4,38	63,35	10,56	11,35	9,76
A.S. f.	206000	2'53"	37,7"	55%	IV	101,8	9,5'	5'	118	0,10	4,46	61,65	7,73	6,64	19,43
A.P. m.	169000	5'19"	51,2"	58%	II	59,3				0,79	1,98	73,47	9,33	3,97	10,52
M.K. f.	75000	5'18"	38,1"	52%	I/II	40,8	9,5'	7,5'	109	1,60	4,40	35,34	13,71	6,71	38,24
W.P. m.	166500	6'92"	50,2"	30%	I/II	45,1	15'	7,5'	90	0,30	1,20	54,48	17,23	11,95	14,84
H.T. m.	206000	4'53"	63,7"	48%	I/II	23,1	17,5'	10'	70	1,31	4,34	51,26	14,73	12,51	15,84

Tabelle 4: Ergebnisse der Thrombozytenfunktionsprüfungen von Patienten mit Thrombozytopenie.

NN	Thr/mm ³	KTT	PTT	Retr.	Agr.	Adh.	r	TEG				Ausbreitungsverhalten					
								k	Em	R	G	K	ü	Sp	Ru		
Ch.W. m.	220000	2'58"	50,5"	70%	II	65,3	9,0'	6,0'	105	0,79	3,47	58,47	8,82	11,40	17,05		
A.K. f.	200500	3'46"	52,0"	74%	II/III	54,6	10,5'	6,5'	110	0,99	6,29	53,90	10,68	10,54	18,56		
J.L. m.	205000	3'13"	49,2"	60%	II	59,7	10,0'	7,0'	109	1,40	4,81	51,10	19,04	9,72	14,03		
Ch.W. f.	215000	3'04"	51,1"	70%	I/II	63,1	9,5'	6,0'	104	0,59	5,35	66,90	10,29	6,74	10,51		
Ch.W. m.	219000	3'28"	49,6"	76%	II	62,4	9,0'	5,5'	108	1,30	3,49	64,61	8,37	3,89	18,34		
H.K. f.	201000	3'41"	53,0"	72%	II	51,8	11,0'	6,0'	106	0,50	4,78	66,37	7,26	4,38	17,11		
W.W. m.	220000	3'15"	53,2"	86%	II	69,7	10,5'	5,5'	115	0,70	4,29	60,78	14,97	6,09	13,17		
N.H. m.	290000	3'34"	48,1"	84%	II	72,4	10,0'	7,0'	120	1,10	5,01	62,36	11,21	5,91	11,41		
G.K. m.	240000	2'46"	51,5"	74%	II	56,8	11,5'	6,0'	107	0,90	5,47	57,71	13,13	8,96	12,84		
H.G. m.	260000	2'54"	42,0"	76%	II	110,2	7,0'	7,5'	110	0,50	3,59	70,09	6,78	4,39	14,66		
N.F. m.	255000	3'25"	52,4"	66%	II	82,6	8,0'	7,0'	114	0,60	4,48	58,07	15,94	3,78	17,13	N	
S.K. m.	245000	3'39"	47,8"	64%	I/II	48,4	10,5'	6,5'	119	1,28	4,34	58,97	13,12	6,31	15,48		
Kh.M. m.	270000	2'56"	50,7"	72%	II	56,7	9,5'	5,5'	121	0,69	3,86	56,14	11,29	11,39	16,63		
W.J. m.	265000	3'38"	54,2"	70%	II	44,9	10,0'	7,0'	111	0,90	3,71	48,40	10,52	10,22	26,35		

Tabelle 5: Ergebnisse der Thrombozytenfunktionsprüfungen
von gerinnungsgesunden Kontrollpersonen.

Trennungsmöglichkeit von Gesunden und Kranken zu. Die Messung der Adhäsivität ergab eine größere Schwankungsbreite der Werte der Patienten gegenüber den Meßwerten der Gesunden. Der Mittelwertvergleich zeigte jedoch keine Abweichung, sodaß die Werte der Patienten im gleichen Maße über wie auch unter der Standardabweichung der Gesunden liegen.

Hinsichtlich des Ausbreitungsverhaltens konnten keine Abweichungen der Patienten gegenüber den gesunden Kontrollpersonen gefunden werden.

Im Korrelationsvergleich der Thrombozytenfunktionen mit den intrathrombozytären Enzymaktivitäten ergab sich eine Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und den Enzymen Laktatdehydrogenase (LDH) und 6-Phosphogluconatdehydrogenase (6-PGDH). Bei beiden Enzymen wiesen die Patienten mit hohen Aktivitätswerten geringe Thrombozytenzahlen auf und umgekehrt. Eine weitere Korrelation ergab sich zwischen der Pyruvatkinase (PK) und dem KTT. Patienten mit geringen Aktivitätswerten zeigten eine längere Gerinnungszeit im KTT. Außerdem wurde noch eine Beziehung der 6-PGDH zum Ausbreitungsbild festgestellt, und zwar zur Gruppe der nichtausgebreiteten Formen. Bei hohen Aktivitätswerten wurde eine große Zahl nichtausgebreiteter Formen festgestellt.

Die restlichen Korrelationsvergleiche ergaben keinen Zusammenhang zwischen den untersuchten Thrombozytenfunktionen und den intrathrombozytären Enzymaktivitäten.

VI. Diskussion der Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob bestimmte gerinnungsphysiologische Untersuchungen pathologische Ergebnisse liefern, die sich eindeutig einer bestimmten Form der Thrombozytopathien zuordnen lassen. Ferner sollte untersucht werden, ob bestimmte Thrombozytenfunktionsstörungen mit einer Änderung der Aktivität der intrathrombozytären Enzyme des Kohlehydratstoffwechsels korrelieren.

Beispielsweise sah sich R. JÜRGENS mit seinen Mitarbeitern FERLIN und FORSIUS in Untersuchungsreihen von 1951/52 betreffend des VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromes in seiner Annahme, eine primär thrombozytär bedingte Gerinnungsstörung gefunden zu haben, bestätigt durch den Nachweis eines verminderten Prothrombinverbrauches, einer verminderten Haftfähigkeit der Plättchen und einer herabgesetzten Thrombuselastizität im Thrombelastogramm (LANDBECK (11)). Während R. JÜRGENS neben anderen Autoren das pathologische Substrat der Erkrankung in Plättchenfunktionsdefekten sieht, ist LANDBECK auf Grund seiner in vitro-Substitutionsversuche mit hohen Dosen nahezu plättchenfreien Plasmas von 1963 - 1965 der Ansicht, daß der Plättchenfunktionsdefekt beim VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom nur ein sekundäres Phänomen ist. (LANDBECK (11)).

In neueren Untersuchungen von 1975 beschreiben H. LINKER et al. (13) zwei Plättchenfunktionstests, deren Ergebnisse zur Diagnose eines VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromes beitragen können: Zum einen nämlich ein vermindertes oder fehlendes Ansprechen des Antibiotikums Ristocetin (R) im Aggregationsversuch, zum anderen eine gestörte Plättchenretention in Glasperlenfiltern (LINKER, H., ELBERT, B., BERGER, D., REUTER, H. 1975 (13)).

Bei der Prüfung der Plättchenzahl konnte für das Patientenkollektiv insgesamt eine Minderung gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv festgestellt werden. Aus der Literatur ist zwar bekannt, daß die Thrombozytopathien in der Regel mit normalen Plättchenzahlen einhergehen, doch berichtet K. U. BLUM auch von vereinzelten Fällen einer geringen Verminderung derselben, insbesondere bei Thrombozytopathieformen im Sinne von GLANZMANN - NÄEGELI. (K. U. BLUM 1967 (2)). Eine dementsprechende Feststellung konnte auch hier gemacht werden.

Als Globaltest für das Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese wurde der Kochsalztolleranztest, 1956 von JÜRGENS erstmals mitgeteilt, durchgeführt. Durch ihn werden hämophile, thrombozytär bedingte und durch komplexe Koagulopathien verursachte Gerinnungsstörungen angezeigt. Eine quantitative Beziehung zwischen pathologisch verändertem KTT und anderen gerinnungsphysiologischen Untersuchungen besteht jedoch nicht, wenn auch nicht selten der Grad der Gerinnungsverzögerung als Ausdruck für die Schwere der bestehenden hämorrhagischen Diathese gewertet werden kann (OHLER, (20)). Der signifikant pathologische Ausfall des KTT bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten war in Übereinstimmung mit anderen Autoren und in seiner Wertigkeit als Globaltest zu erwarten.

Bereits im Jahre 1932 wurde bei einer erneuten Untersuchung eines Patientenkollektivs auf den Aalandinseln durch VON WILLEBRAND und JÜRGENS eine verlängerte Thrombusbildungszeit im sogenannten Kapillarthrombometer beobachtet (LANDBECK (11)). Diese Beobachtung konnte in vorliegender Arbeit durch Untersuchungen mit dem Thrombelastographen bestätigt werden. Das hier untersuchte Patientenkollektiv wies eine signifikant verlängerte Thrombusbildungszeit bei sonst nicht pathologisch verändertem Thrombelastogramm auf.

Die leichte Verringerung der Gerinnselretraktion widerspricht der lange geltenden These, daß eine gestörte Retraktion nur bei der Thrombasthenie GLANZ-MANN - NAEGELI auftritt. Sie steht jedoch in Einklang mit anderen Autoren, die auch bei den VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromen nicht selten eine mäßig gestörte Retraktion beobachten (SCHÄFER, LANDBECK, FISCHER 1960 (25)), (JÜRGENS, FERLIN, FORSIUS 1951/52 in (11)). Da die Gerinnselretraktion abhängig von der Thrombozytenzahl ist, könnte die Verminderung gegenüber den gesunden Kontrollpersonen in Zusammenhang mit der ebenfalls mäßig verminderten Thrombozytenzahl gebracht werden. Weiterhin wurde bei den vorgelegten Untersuchungen versucht, eine Beziehung zwischen Thrombozytenfunktionsstörungen und intrathrombozytären Enzymaktivitätsänderungen zu finden.

So ließ sich an Hand der Produkt-Moment-Korrellationsberechnung in dieser vorliegenden Untersuchung eine Relation zwischen Thrombozytenzahl und der Aktivität der intrathrombozytären Enzyme Laktatdehydrogenase (LDH) und Glukose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) nachweisen. Die Aktivitäten beider Enzyme waren bei relativ verminderter Thrombozytenzahl erhöht. Dies könnte als Hinweis auf eine hyperregeneratorische Erkrankung des thrombozytären Systems gewertet werden (OHLER, 1975 (21), WEBER, C. 1976 (28)). Aus einer anderen Arbeit OHLER's (OHLER? 1969 (22)) ist bekannt, daß die Deutung der Enzymaktivitätserhöhung bei hyperregeneratorischen Thrombozytenerkrankungen neben der Wahrscheinlichkeit, daß jugendliche Thrombozyten einen erhöhten Zellstoffwechsel haben, auch noch auf folgende Weise erfolgen kann: Da als Bezugssystem zur Angabe der intrathrombozytären Enzymaktivitäten die Thrombozytenzahl benutzt wird,

Die leichte Verringerung der Gerinnselretraktion widerspricht der lange geltenden These, daß eine gestörte Retraktion nur bei der Thrombasthenie GLANZ-MANN - NAEFELI auftritt. Sie steht jedoch in Einklang mit anderen Autoren, die auch bei den VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromen nicht selten eine mäßig gestörte Retraktion beobachten (SCHÄFER, LANDBECK, FISCHER 1960 (25)), (JÜRGENS, FERLIN, FORSIUS 1951/52 in (11)). Da die Gerinnselretraktion abhängig von der Thrombozytenzahl ist, könnte die Verminderung gegenüber den gesunden Kontrollpersonen in Zusammenhang mit der ebenfalls mäßig verminderten Thrombozytenzahl gebracht werden. Weiterhin wurde bei den vorgelegten Untersuchungen versucht, eine Beziehung zwischen Thrombozytenfunktionsstörungen und intrathrombozytären Enzymaktivitätsänderungen zu finden.

So ließ sich an Hand der Produkt-Moment-Korrelationsberechnung in dieser vorliegenden Untersuchung eine Relation zwischen Thrombozytenzahl und der Aktivität der intrathrombozytären Enzyme Laktatdehydrogenase (LDH) und Glukose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) nachweisen. Die Aktivitäten beider Enzyme waren bei relativ verminderter Thrombozytenzahl erhöht. Dies könnte als Hinweis auf eine hyperregeneratorische Erkrankung des thrombozytären Systems gewertet werden (OHLER, 1975 (21), WEBER, C. 1976 (28). Aus einer anderen Arbeit OHLER's (OHLER? 1969 (22)) ist bekannt, daß die Deutung der Enzymaktivitätserhöhung bei hyperregeneratorischen Thrombozytenerkrankungen neben der Wahrscheinlichkeit, daß jugendliche Thrombozyten einen erhöhten Zellstoffwechsel haben, auch noch auf folgende Weise erfolgen kann: Da als Bezugssystem zur Angabe der intrathrombozytären Enzymaktivitäten die Thrombozytenzahl benutzt wird,

können erhöhte intrathrombozytäre Enzymaktivitäten auch bei einer Vergrößerung des Zellvolumens gefunden werden, wie dies z.B. bei der schon in der Einleitung erwähnten polyphylen Reifungsstörung vom Typ MAY - HEGGLIN der Fall ist. Wie aus Tierexperimenten bekannt ist, kann man davon ausgehen, daß jugendliche Thrombozyten auch ein größeres Zellvolumen als normale Plättchen haben (WEBER, C., 1976 (28)).

Als Folge des vermehrten Auftretens jugendlicher Populationen würde man bei der Betrachtung des Ausbreitungsverhaltens eine sogenannte Linksverschiebung erwarten (E. WENZEL, BREDDIN, K. 1963 (4)).

Man versteht darunter in Anlehnung an das Granulozyten-Differentialbild das vermehrte Auftreten jugendlicher Thrombozytenausbreitungsformen, also das Auftreten von Riesen- und großen Ausbreitungsformen. Entsprechendes konnte in dieser Arbeit jedoch nicht beobachtet werden.

Nach den dargelegten Untersuchungsergebnissen erlaubt zwar das verschiedenartig pathologisch veränderte Befundmosaik in der Gerinnungsanalyse die Diagnose einer Thrombozytopathie im weitesten Sinne. Einheitliche pathologische Ergebnisse bei gerinnungsphysiologischen Untersuchungen, die differentialdiagnostisch dem einen oder dem anderen Krankheitsbild zuzuordnen wären, konnten jedoch bisher nicht gesichert werden.

VII. Zusammenfassung

- 1.) Parallel zu der Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten (WEBER 1976 (28)) wurden Gerinnungsphysiologische Untersuchungen im Hinblick auf Zuordnung von Thrombozytenfunktionsstörungen zu Thrombozytopathien durchgeführt. Zur Untersuchung gelangten 13 Patienten, die an Thrombozytopathie im Sinne VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom und zwei, welche an einer Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI erkrankt waren. Diesem Patientenkollektiv wurde ein Kontrollkollektiv von 14 gerinnungsgesunden Personen gegenübergestellt.
- 2.) In den meisten Fällen trat ein pathologischer Kochsalztoleranztest und eine pathologisch verlängerte Thrombusbildungszeit im Thrombelastogramm auf.
- 3.) Die übrigen gerinnungsphysiologischen Untersuchungen zeigten keine einheitlichen pathologischen Ergebnisse.
- 4.) Als Grund für eine Erhöhung der intrathrombozytären Enzymaktivität der Laktatdehydrogenase und der Glukose - 6 - phosphatdehydrogenase bei relativ verminderter Thrombozytenzahl wurde eine hyperregeneratorische Thrombozytenerkrankung diskutiert.
- 5.) Durch die Untersuchung des Ausbreitungsverhaltens der Thrombozyten konnte eine mit der hyperregeneratorische Erkrankung zu erwartende verbundene Linksverschiebung nicht beobachtet werden.

Literaturverzeichnis.

- 1 BEGEMANN, H.
Klinische Hämatologie
Stuttgart, Thieme 1970
- 2 BLUM, K.U.
Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI, ein bio-
chemisch definiertes Krankheitsbild.
Med. Klin. 62, 1189 (1967)
- 3 BREDDIN, K.
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen
Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
Stuttgart 1968
- 4 BREDDIN, K. BÜRCK, K.H.
Zur Klinik der Thrombozytenfunktionsstörungen
unter besonderer Berücksichtigung der Ausbrei-
tungsfähigkeit der Thrombozyten an silikonisier-
ten Glasflächen.
Thromb. et. Diath. haem. 9, 535 (1963)
- 5 GLANZMANN, E.
Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie.
Jahrbuch Kinderheilkunde, 38, 113 (1918)
- 6 GROSS, R., GEROK, W., LÖHR, G.W., VOGELL, W. ,
WALLER, H.D., THEOPOLD, W.
Originalien über die Natur der Thrombopathie
GLANZMANN - NAEGELI.
Klin. Wschr. 38, 193 (1960)
- 7 GROSS, R., NIEMEYER, G., REUTER, H.
Ein methodischer Beitrag zur Funktionsprüfung
menschlicher Blutplättchen unter standardisierten
Bedingungen.
DMW 94, 35, 1735 (1969)

- 8 JACOBI, E., HAGEMANN, G., POLIWODA, H.
Eine In - Vitro - Methode zur Bestimmung der
Thrombozytenadhaesivität.
Thromb. et Diath. haem. 26, 192 (1971)
- 9 JACOBI, E., HAGEMANN, G., POLIWODA, H.
Some investigations into clinical pathophysiology
of platelet adhesiveness.
Erythrozyt., Thrombozyt., Leukozyten,
Thieme, Stuttgart 1973
- 10 KOLLER, S.
Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statisti-
scher Zahlen.
Darmstadt 1969
- 11 LANDBECK, G.
Thrombopathie v. WILLEBRAND - JÜRGENS
- 12 LANDBECK, G., UATHAVIKAL, P.
Über die Thrombozytenfaktor-3-Aktivitäts-
minderung bei der Thrombozytopathie
Klin. Wschr. 37, 227 (1959)
- 13 LINKER, H. et al.
Plättchenfunktionstest und Diagnose des
V. WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromes
Med. Welt 26, 38, 1706 (1975)
- 14 MARX, R.
Zur Methodik der vergleichend - quantitativen
Bestimmung der Thrombozytenausbreitung auf
genormten Oberflächen
Klin. Wschr. 42, 13, 634, (1964)
- 15 MARX, R., JEAN, G.
Zur Pathogenese der VON WILLEBRAND - JÜRGENS -
Syndrome.
Klin. Wschr. 42, 491 (1964)

- 16 MOSTELLER, F.
A k - sample slippage for an extreme population.
Ann. math. St. 19 58 - 65 (1948)
- 17 NIEMEYER, G., SCNEIDER, W., GROSS, R.
Über eine einfache Methode zur quantitativen
Bestimmung der Gerinnselfretraktion und ihre
Anwendungsmöglichkeiten.
Klin. Wschr. 46, 119 (1968)
- 18 NORPOTH, L., SURMANN, T., SCHULZE, M.
Die Bedeutung der partiellen Thromboplastinzeit
für die klinische Diagnostik.
DMW 30, 1437 (1968)
- 19 OHLER, W.G.A.
Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungs-
störungen.
Baden - Baden 1975
- 20 OHLER, W.G.A.
Der Kochsalztoleranztest.
Sonderdruck
- 21 OHLER, W.G.A.
Blutungen bei thrombozytären Gerinnungsstörungen.
Diagnostik 8, 7, 259, (1975)
- 22 OHLER, W.G.A.
Intrathrombozytäre Enzymbestimmungen bei Thrombo-
zytopenien.
Fortschr. d. Med. 8, 87, 317, (1969)
- 23 PAREIRA, F., DUCLA - SOARES, A.
Ätiologische Aspekte der Thrombozytopathie.
MMW, 51, 2640, (1969)

- 24 SACHS, I.
Statistische Auswertungsmethoden, 1973
- 25 SCHÄFER, K., LANDBECK, G., FISCHER, K.
Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der thrombozytär
bedingten hämorrhagischen Diathesen.
DMW 85, 781 (1960)
- 26 SCHARDT, M.
Untersuchungen zur Thrombozytenausbreitung bei
Thrombozytopenien in Beziehung zu intrathrombo-
zytären Enzymaktivitätsbestimmungen.
Med. Diss. Mainz 1971
- 27 WALLER, H.D., GROSS, R.
Genetische Enzymdefekte als Ursache von Thrombo-
zytopathien.
Verh. Kongress Medizin,
fortgesetzt unter dem Titel "Verh. d. Deutschen
Gesellschaft Innere Medizin. Kongresse
70, 476 (1964)
- 28 WEBER, Ch.
Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten
des Kohlehydratstoffwechsels bei Thrombozytopathien
mit Hilfe des modifizierten Plasmasubstraktions-
verfahrens.
Med. Diss. Mainz 1976
- 29 ZÖLLER, H., GROSS, W.
Zeitgemäße Diagnostik thrombozytärer Funktions-
störungen.
MMW 44, 1922 (1972)

Lebenslauf

Am 3. September 1949 wurde ich, Anneliese Barbara Weber-Knöß, geborene Knöß, als erste von zwei Töchtern des leitenden Ministerialrates Fritz Günter Knöß und seiner Ehefrau Ruth Knöß, geborener Horn, in Goddelau geboren.

Die Volksschule in Goddelau besuchte ich von 1956 an und wechselte an Ostern 1960 in die Eleonorenschule Darmstadt, Gymnasium für Mädchen, wo ich im Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1968 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, wo ich ein Jahr später das Vorphysikum und im Frühjahr 1971 das Physikum bestand. Das klinische Studium begann ich im Sommersemester 1971 und bestand im Oktober 1973 das Staatsexamen, ebenfalls in Mainz.

Meine Assistentenzeit leistete ich in der Praxis des Zahnarztes Dr. R. Weinbrenner, der Zahnärztin I. Neuhofer-Ries und des Zahnarztes H.J. Becker in Wiesbaden ab. Seit dem 1. Juli 1977 bin ich in eigener Praxis in Riedstadt-Goddelau tätig.

Seit dem 28. Dezember 1973 bin ich mit dem Arzt Dr. Christoph Weber verheiratet.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med.
W. G. A. Ohler für die Überlassung des Themas
sowie die freundliche Betreuung während der
Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dipl. Phys. Hahn
für ihren fachlichen Beistand bei der statisti-
schen Auswertung.

